

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1976 - N° 22

CANCER ET GAMMAPATHIE MONOCLONALE

**Etude clinique et biologique
d'une série de 19 observations**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 23 Janvier 1976
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Bénédicte GINDRE née GILBERT

le 21 Mars 1951

à BOULOGNE-SUR-SEINE (Hauts-de-Seine)

29

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1976 - N° 22

CANCER ET GAMMAPATHIE MONOCLONALE

**Etude clinique et biologique
d'une série de 19 observations**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 23 Janvier 1976

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Bénédicte GINDRE née GILBERT

le 21 Mars 1951

à BOULOGNE-SUR-SEINE (Hauts-de-Seine)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDICINE -
U. E. A. GRAND-BLANCHE

Année 1951-1952

CANCER ET GAMMAPATHIE MONOCLONALE

Etude clinique et histologique
d'une série de 12 observations



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 22 janvier 1952
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Bénédicte GILBERT née GILBERT

le 21 Mars 1952

à BOURGOGNE-SUR-LOIRE (Mars-la-Tour)

- +++++

Mécanique - Directeur : Professeur J. MATHIEU

Examineurs de la Thèse :

Président : Monsieur le Professeur J. PASQUIER

Assesseurs : Monsieur le Professeur R. CREYSSEL

Monsieur le Professeur J. BRUNE

Monsieur le Professeur Agrégé P. MEUNIER

La science, en ce moment même, ne connaît qu'un fragment de ce qu'elle connaîtra dans quelques milliers d'années, et la connaissance qu'elle a de ce fragment ne peut être que totalement erronée...

Professeur Georges MATHE

A mes parents,

A mon mari,

A ma famille et à tous mes amis.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. PASQUIER

Nous le remercions d'avoir accepté la présidence de notre thèse, et de la confiance qu'il a bien voulu nous témoigner.

Au cours de nos études et dans son service de Médecine Interne, nous avons pu apprécier la qualité de son enseignement et la rigueur de son diagnostic. Il nous a appris à aimer la médecine, à aider et à comprendre le malade.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre respectueux attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. CREYSSEL

Il a eu la bienveillance de mettre à notre disposition les dossiers de son service. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. BRUNE

Au cours d'un semestre passionnant dans son service, nous avons admiré la sûreté de son diagnostic. Nous avons toujours aimé sa rigueur d'esprit et la clarté de son enseignement. Qu'il soit remercié de nous avoir fait aimer la pneumologie. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde et respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ P. MEUNIER

Nous avons eu le privilège de profiter de la richesse de son enseignement. Nous avons admiré l'étendue de ses connaissances. Il nous a fait l'honneur de s'intéresser à notre travail et nous l'en remercions.

A MONSIEUR LE DOCTEUR Hugues ROUSSET

Nous aimons sa bouillonnante imagination, son savoir sans cesse remis en question. Nous le remercions de la générosité et de l'ardeur qu'il a mises au service de ce travail qui est un peu le sien. Qu'il soit assuré de notre sincère et fidèle amitié.

A MONSIEUR Jean-François CORDIER

En remerciement de sa précieuse collaboration.

CANCER ET GAMMAPATHIE MONOCLONALE

*Etude clinique et biologique
d'une série de 19 observations*

A - INTRODUCTION

B - ETUDE CLINIQUE

I - MATERIEL et METHODES

- 1°) Critères de sélection et d'exclusion
- 2°) Origine des observations
- 3°) Eléments d'analyse des observations

II - LES OBSERVATIONS

A - Etude analytique

B - Etude synthétique

- a) clinique
 - l'âge, le sexe
 - la pathologie associée
 - la localisation du cancer
 - la fréquence des cancers
 - la plasmocytose médullaire
 - l'évolution
- b) biologique
 - tableau synthétique biologique

C - ELEMENTS DE DISCUSSION D'APRES L'ETUDE PERSONNELLE ET LES DONNEES DE LA LITTERATURE

I - LES CARACTERES GENERAUX DU M COMPONENT ET DU CANCER LORSQUE CES DEUX CONDITIONS SONT ASSOCIEES

- 1°) Définition du cadre précis
- 2°) Caractères de la gammapathie d'après les données de la littérature et de notre série
 - a) la classe des Immunoglobulines (Ig)

- b) l'identification du type de chaînes légères
- c) la PBJ
- d) le taux de la paraprotéine sérique
- e) le dosage des autres Ig
- f) les protides totaux
- 3°) Existence possible mais rare d'un "syndrome dysglobulinémique"
- 4°) La plasmocytose
 - a) médullaire
 - b) péritumorale
- 5°) Le type du cancer
- 6°) Nous avons recherché...

II - L'ASSOCIATION D'UN M COMPONENT ET D'UN CANCER EPITHELIAL SUFFIT-ELLE A DEFINIR UN GROUPE PARTICULIER DANS LE CADRE DES GAMMAPATHIES MONOCLONALES ?

- *Globalement*

- A - La fréquence de cette association est en réalité très discutable et très variable selon le type d'étude que l'on considère
 - 1°) Etudes générales sur les gammopathies
 - 2°) Etudes portant sur une population de cancéreux
 - 3°) Etudes épidémiologiques
- B - L'isolement d'un groupe biologique particulier
- C - La mise en évidence d'un certain type de cancer particulier

- *Individuellement*

III - LES HYPOTHESES PATHOGENIQUES ET LES DONNEES EXPERIMENTALES QUI POURRAIENT EXPLIQUER L'ASSOCIATION CANCER ET GAMMAPATHIE

- 1°) Un trouble immunitaire acquis, probablement lié à l'âge, peut-être d'origine thymique
- 2°) Cancer et pré-myélome
- 3°) L'infection chronique

IV - LES CONSEQUENCES PRATIQUES SUR LE PLAN CLINIQUE DE L'ASSOCIATION D'UN CANCER ET D'UNE GAMMAPATHIE

- 1°) La mise en évidence d'une gammopathie chez un sujet porteur d'un cancer
- 2°) Chez un sujet porteur d'une gammopathie qui apparaît cliniquement isolée

A - INTRODUCTION

La pratique extensive de l'électrophorèse des protéines sériques et urinaires amène à découvrir de plus en plus fréquemment une gammopathie monoclonale. Cette anomalie biologique est souvent symptomatique et révélatrice d'un myélome, plus rarement d'une maladie de WALDENSTROM ou d'une lymphose : sa signification est alors précise, en rapport avec la prolifération de plasmocytes ou de cellules du système lymphocytaire B.

Il arrive cependant que cette anomalie biologique ne s'intègre pas dans un tel contexte. Elle peut être totalement isolée, ou bien associée à des conditions pathologiques variées dont les plus fréquentes sont l'infection chronique, l'amylose et le cancer.

A propos d'une observation du service du Professeur PASQUIER, concernant l'association d'un cancer et d'une gammopathie, et de 18 autres observations d'une telle association dont nous avons pu étudier les dossiers cliniques et biologiques de façon précise, nous nous proposons d'étudier cette association : nous étudions les données cliniques du cancer et les caractères biologiques de la gammopathie ; nous cherchons à déterminer s'il s'agit d'un groupe qu'il faut isoler, dans le cadre des gammopathies ou dans celui des cancers ; nous étudions enfin la signification possible de l'anomalie biologique en association avec le cancer, en confrontant nos résultats avec les données de la littérature.

— P L A N —

A - INTRODUCTION

B - ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

I - MATERIEL ET METHODES

1°) Critères de sélection et d'exclusion

2°) Origine des observations

3°) Eléments d'analyse des observations

a) sur le plan clinique

b) sur le plan biologique

B - ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

I - MATERIEL ET METHODES

Nous nous proposons d'étudier 19 observations où se trouvent associés une gammapathie monoclonale (γ Pm) et un cancer.

1°) Critères de sélection et d'exclusion

Nous nous en sommes tenus à une définition stricte de la γ Pm, synthèse en quantité importante d'une immunoglobuline, homogène, responsable d'un pic étroit à l'électrophorèse et caractérisable sous forme d'un arc anormal de précipitation à l'immunoélectrophorèse. Cette γ P est en rapport avec une prolifération clonale de cellules du système lymphocytaire B, habituellement dans leur différenciation plasmocytaire. Pour le cancer, nous nous sommes limités aux tumeurs histologiquement malignes.

Pour chacune des observations, nous avons ainsi exigé :

a) pour la gammapathie :

que son caractère monoclonal soit prouvé par les différents moyens physico- et immuno-chimiques précisés plus loin.

b) pour le cancer :

- que le diagnostic de cancer soit histologiquement certain, c'est-à-dire prouvé par un examen anatomo-pathologique portant sur une biopsie ou sur la pièce d'exérèse. Nous avons donc éliminé de notre étude tous les cas de cancer cliniquement certains mais dont nous n'avons pas eu la preuve anatomo-pathologique.
- pour le cancer de la prostate, néanmoins, le diagnostic nous a paru suffisamment étayé sur l'examen local parfaitement évocateur, ainsi que l'augmentation significative des phosphatases acides, le plus souvent associée à des lésions osseuses.

c) nous avons exclu :

- tous les cas où la gammapathie correspondait à un myélome ou à un syndrome lympho-prolifératif (macroglobulinémie de WALDENSTROM, leucémie lymphoïde chronique).
- tous les cancers d'origine hématologique (plasmocytome, réticulosarcome...). Cela revient à dire que nous sommes en présence, dans presque tous les cas, de cancers épithé-
liaux.

Nous avons donc éliminé de notre étude les cas suivants :

	Cancer + myélome	Pas de preuve anapath. du cancer
Poumon	4 cas	2 cas
Utérus	2 cas	
Recto-sigmoïde	1 cas	
Prostate	1 cas	
Sein	1 cas	
Langue	1 cas	
Primitif inconnu		1 cas

Tableau des dossiers éliminés

2°) Origine des observations

a) L'observation rapportée provient du service du Pr PASQUIER et est tirée du groupe de 23 gammapathies observées en 3 ans dans un service de médecine interne où l'électrophorèse est systématique depuis 1972.

Le tableau suivant représente le diagnostic clinique et le type des γ Pm qui ont été isolées :

Myélome	5
Waldenström	3
Myélome + cancer	1
Gammopathie + cancer	1
Dysglobulinémie isolée	<u>13</u>
	23 cas

Dans le groupe des dysglobulinémies isolées, la fréquence des phénomènes infectieux graves nous a paru particulièrement importante. Nous lui avons consacré un travail récent (35) mais l'individualisation de ce groupe n'apparaît pas sur le tableau.

DIAGNOSTIC	NOM SEXE AGE	PATHOLOGIE ASSOCIEE	SANG	URINES	MOELLE
MYELOME 5 cas	Mr PON... M. 52		γGλ	pas de PBJ	plasm. 15 %
	Mme TOR... F. 74		γAλ	γAλ pas de PBJ	plasm. 20 à 25 %
	Mr THE... M. 73		γA et γGK	PBJ.K	pas de plasm.
	Mme FAV... F. 76		PBJ λ	PBJ λ	plasmocytes anormaux
	Mme GAR... F. 78		γGK	pas de PBJ	plasm. 5 à 6 % éléments dysmorphiques
WALDENSTRÖM 3 cas	Mme MEY... F. 65		γMK	PBJ	normale
	Mr LAF... M. 70		γMK	PBJ	infiltration lymphocytaire
	Mr MAN... M. 66		γMK	PBJ	infiltration lympho- plasmocytaire
MYELOME + CANCER	Mme PAN... F. 72	LANGUE carcinome malpi- ghien différencié	γAλ	pas de PBJ	plasm. 15 %
GAMMAPATHIE + CANCER	Mme PON... F. 71	RECTUM adénocarcinome	γGλ	pas de PBJ	plasm. 10 à 20 %

DYSGLOBULINEMIES ISOLEES 13 cas	Mme MAG... F. 77	taenia	γGK	γGK pas de PBJ	moelle normale
	Mr JOS... M. 58	neuropathie périphérique	γAλ G = 656 A = 3065 M = 25	pas de PBJ	plasm. 10 à 15 %
	Mr MOU... M. 67	cholécystectomie pour lithiasé infections urinaires	γGλ	pas de PBJ	moelle normale
	Mme L'HO... F. 62	lithiasé vésiculaire	γMK	pas de PBJ	plasm. 2 à 3 %
	Mr RIC... M. 83	pleurésie	γGλ	pas de PBJ	moelle normale
	Mr RIC... M. 74	syndrome de la corne antérieure	γG	PBJ	moelle normale
	Mr CLU... M. 66	bronchite chronique ulcère	γMK	pas de PBJ	moelle normale
	Mr CRE... M. 70	ulcère, Paget,	γGλ	pas de PBJ	moelle normale
	Mr DUM... M. 75	LED	γG	pas de PBJ	moelle normale
	Mr PER... M. 78	Paget ulcère estomac	γGλ	PBJ γGλ	moelle normale
	Mr DEF... M. 73	méningite purulente	γGλ	γGλ pas de PBJ	25 à 35 % plasm.
	Mr ZAG... M. 64	pneumopathies	γMK	pas de PBJ	plasm. 4 % lymph. 30 %
	Mr PIC... M. 52	pneumopathies à répétition	γGK γA = 10 G = 3486 M = 34	PBJ	moelle normale

b) D'autres malades ont pu être repérés puis sélectionnés à partir des fiches du laboratoire central de Biochimie B. Nous n'avons retenu, sur un peu plus d'un millier de cas, que ceux pour lesquels nous avons pu consulter personnellement les observations, grâce à l'obligeance des Professeurs BRAILLON, BRUNE, DEVIC, GALY, M. GIRARD, REVOL, VACHON, VIALA.

La plupart de ces malades sont inclus dans les 25 cas de gammopathie associée à un cancer d'une série de 1000 cas de gammopathie monoclonale rapportée récemment (17). Ces observations sont présentées sous forme de tableau. D'autres dossiers ont pu être consultés ; ils n'ont pas été retenus car ne correspondent pas aux critères définis (cf. dossiers exclus).

3°) Les éléments d'analyse des observations

a) Sur le plan clinique

Nous avons étudié pour chaque cas :

- l'âge, le sexe,
- la pathologie associée, ancienne ou actuelle,
- la localisation du cancer,
- le bilan radiologique osseux,
- l'évolution.

b) Sur le plan biologique

- la protidémie totale,
- le type et la classe de l'Ig monoclonale
- le dosage des autres Ig,
- l'existence ou non d'une protéinurie de Bence-Jones,
- la plasmocytose médullaire.

L'étude biologique du sérum et des urines des malades a été effectuée par le Pr CREYSSEL (Laboratoire de Biochimie B, Hôpital Ed. Herriot, LYON).

L'anomalie monoclonale des immunoglobulines fut évoquée devant la constatation à l'électrophorèse standard, sur acétate de cellulose, d'une image "en bande étroite" au niveau des gammaglobulines. Le diagnostic biologique de l'anomalie sérique a été fondée sur les données :

- des méthodes physico-chimiques

- . électrophorèse sur gel d'amidon,
- . électrophorèse sur gel de polyacrylamide.

- des méthodes immuno-chimiques comportant :

- . immuno-électrophorèse standard avec anti-sérum humain total,
- . immuno-électrophorèse avec anti-sérum spécifique des classes de chaînes lourdes et destypes de chaînes légères.

(Les anti-sérums utilisés proviennent du centre départemental de transfusion, Pr ROPARTZ, 76230 - Bois Guillaume - France).

Le dosage des immunoglobulines fut effectué par immuno-diffusion radiale, type Mancini, au moyen de plaques Tripartingen Behring, ou par électro-immuno-diffusion, type Laurell.

Il faut noter que le dosage de l'immunoglobuline monoclonale est sujet à caution, du fait des particularités immunochimiques de ces protéines. Nous ne considérons, pour apprécier l'importance du composant monoclonal, que le pic qu'il donne à l'électrophorèse standard. Les dosages immunochimiques ne sont utilisés que pour les immunoglobulines de classes autres que celle à laquelle appartient l'immunoglobuline monoclonale.

L'examen des urines a été conduit selon les mêmes modalités, après concentration des urines.

— P L A N —

A - INTRODUCTION

B - ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

I - MATERIEL ET METHODES

II - LES OBSERVATIONS

A - Etude analytique

1°) Observation du service du
Pr PASQUIER

2°) Les autres observations

II - LES OBSERVATIONS

A - ETUDE ANALYTIQUE

1°) Observation du Service du Professeur PASQUIER

F 278

Mme PONC... Elise

Cette malade de 71 ans, sans antécédent particulier, en dehors de fractures multiples d'origine traumatique, est hospitalisée une première fois au mois de novembre 1971 pour des algies vertébrales dorsales, d'allure mécanique.

L'examen radiologique de la colonne vertébrale objective des signes de raréfaction homogène au niveau de la colonne dorsale et lombaire, avec un petit tassement cunéiforme antérieur de D7. Le bilan phosphocalcique est normal, la V.S. est normale.

L'examen électrophorétique sanguin montre une protéine anormale en position γ , avec une protidémie qui ne dépasse pas 67 g/l. L'examen immuno-électrophorétique du sang a permis de caractériser cette protéine comme une γG .

L'examen des urines n'a pas montré de protéinurie de Bence-Jones. La N.F. est normale. Le myélogramme a montré une moelle très riche, avec une plasmocytose à 15 % présentant des éléments dysmorphiques certains.

Cette découverte a remis en cause le diagnostic d'ostéose décalcifiante banale du sujet âgé, qui avait été porté initialement, et la malade a reçu une cure de 40 mg de MELPHALAN, associés à 80 mg de SOLU-MEDROL par jour. Cette cure s'est étalée sur 5 jours, selon le protocole d'Alexanian. Il a également été délivré, au niveau de la zone dorsale douloureuse, 2000 r.

Au mois de septembre 1972, il existait un tassement en galette de D7, mais sans image lytique, et avec un respect des disques.

Pendant trois ans, les douleurs osseuses sont pratiquement inexistantes, et en tous cas soulagées par les antalgiques habituels. Il n'a été fait à nouveau ni corticoïdes, ni radiothérapie, ni traitement antimitotique.

On a suivi régulièrement l'électrophorèse sanguine, l'électrophorèse urinaire et le myélogramme.

Au mois de novembre 1974 :

- . le myélogramme ne montre pas de plasmocytose pathologique,

- . l'électrophorèse sanguine est inchangée : protides totaux : 65 g,
- . persistance d'une protéine anormale $\gamma G\lambda$ (γG 20 %).

On note seulement une diminution des autres immunoglobulines :

IgA	165 mg/100 ml
IgG	1020 mg/100 ml
IgM	136 mg/100 ml

Un bilan osseux radiologique complet est effectué : il ne montre aucune lésion osseuse ostéolytique. L'aspect de la colonne est identique à celui constaté en septembre 1972.

Le problème nouveau est représenté au mois de mars 1974 par l'apparition d'un syndrome rectal depuis six mois, marqué surtout par plusieurs rectorragies associées à des faux besoins, et l'émission intermittente de selles glaireuses. La rectoscopie a montré une petite formation polypoïde de la taille d'une framboise, à 11 cm, implantée sur la face antérieure du rectum, un peu suspecte macroscopiquement, dont l'histologie correspondait à un adénocarcinome.

La malade a été traitée par une radiothérapie de contact, mais qui a été insuffisante, et elle a dû être opérée secondairement par le Professeur CHABAL : il a été pratiqué une rectosigmoïdectomie de 27 cm de longueur. La tumeur végétante et ulcérée se situe au sein d'une zone de colite radiothérapique. L'histologie confirme qu'il s'agit d'un adéno-carcinome orthoplasique du côlon, infiltrant toutes les tuniques, y compris la sous-séreuse.

A la partie supérieure de la zone réséquée, il y a un petit polype de 1 cm (tout à fait bénin histologiquement).

L'évolution a été tout à fait satisfaisante sur le plan clinique. Sur le plan biologique, il n'y a pas eu après l'intervention de modification significative du taux de la paraprotéine.

2°) Les autres observations sont présentées de façon analytique dans le tableau suivant :

NB : (NV = non vu).

N°	NOM SEXE AGE	SERVICE D'ORIGINE	PATHOLOGIE ASSOCIEE	CANCER	GAMMAPATHIE			BILAN RADIO OSSEUX
					SANG	URINES	MOELLE	
1	Me PON... F. 71	Pr PASQUIER	.Antécédents traumatiques .IM	<u>RECTUM</u> Adénocarcinome orthoplasique	<u>γGλ</u>	γGλ pas de PBJ	10 à 20 % de plasmocytes qq éléments dysmorphiques	.ostéoporose .tassement en galette D7
2	Mr DOD... M. 62	Pr VIALA		<u>RECTUM</u> Adénocarcinome orthoplésique	<u>γGλ</u> γG = 1000 γA = 145 γM = 71	pas de PBJ	NV	Normal
3	Me SEV... F. 78	Pr M. GIRARD	.Bronchite chronique .PSH .Insuff. cardiaque .AVC .Hystérectomie totale cause X	<u>RECTUM</u> Adénome vilieux	<u>γGλ</u>	NV	lymphocytose : 15 à 25 % plasmocytose : 5 à 7 %	Normal
4	Me SAU... F. 76	Pr VACHON	.HTA .Luxation congénitale de hanche	<u>CAECUM</u> Sarcome à stroma fibreux	<u>γGK</u> γG = 2064 γA = 250 γM = 218	γGK pas de PBJ	NV	Normal

5 Mr BOU... M. 68	Pr REVOL		<u>ESTOMAC</u> épithélioma glandulaire	<u>γGλ</u>	NV	.Moelle riche .qq plasmoc. .↑ éléments granuleux 80 à 85 %	Normal
6 Mr SOL... M. 62	Pr GALY	P.C.E.	<u>POUMON</u> épithélioma malpighien peu différencié trabéculo- lobulé stroma fibreux	<u>γGK</u> préop. γG = 2667 γA = 72 γM = 30 postop. γG = 3018 γA = 109 γM = 55 postop. γG = 2796 γA = 57 γM = 27	pas de PBJ	.plasmocytose 9 % .infiltration lympho- réticulaire discrète	Normal
7 Mr CHA... M. 50	Pr GALY		<u>PLEVRE</u> mésothéliome	<u>γA</u> non typée	pas de PBJ protéinurie physiologique	normale pauvre pas de plasmocytes	NV
8 Mr MAL... M. 82	Pr VACHON	.bronchite chronique .antécédents traumatiques	<u>PROSTATE</u> épithélioma	<u>γGλ</u> γG = 1100 γA = 570 γM = 25	pas de PBJ protéinurie glomérulaire	Normale	NV

N°	NOM SEXE AGE	SERVICE D'ORIGINE	PATHOLOGIE ASSOCIEE	CANCER	SANG	GAMMAPATHIE URINES	MOELLE	BILAN RADIO OSSEUX
9	Mr GAB... M. 48	Pr VIALA	.bronchite chronique	PROSTATE épithélioma	γ GK	γ GK pas de PBJ	plasmocytose 4 %	ostéoporose
10	Mr DME... M. 78	Pr TRAEGER	goutte	PROSTATE épithélioma	γ MK	pas de PBJ	NV	NV
11	Mr ROC... M. 68	Pr PASQUIER	.HTA .IM	PROSTATE épithélioma	γ GK γ G = 1329 γ A = 227 γ M = 77	pas de PBJ protéinurie physiologique	plasmocytose 8 à 10 %	NV
12	Mr DAV... M. 68	Pr REVOL	.PCE	TESTICULE sarcome	γ AK	γ AK pas de PBJ	plasmocytose 5 à 10 %	NV
13	Me BOI... F. 76	Pr VACHON		OVAIRE adénocarcinome muqueux	γ MA γ G = 1413 γ A = 395 γ M = 1860	PBJ	NV	NV
14	Me BIL... F. 68	Pr REVOL		REIN épithélioma à cellules claires	γ GK	pas de PBJ	plasmocytose 5 à 10 % petite lymphocytose plasmocytes marqués en IF par l'antisérum IgG	NV

15	Mr BON.. M. 61	Pr TRAEGER	HTA obésité diabète	REIN hypernéphrome à cellules claires + cylindres myéломateux	γM $\gamma G = 1006$ $\gamma A = 109$ $\gamma M = 2850$	γM pas de PBJ	Normale	Normal
16	Mr MAR.. M. 63	Pr BRAILLON	coronarite colique néphrétique diabète	REIN carcinome à cellules claires	γAK $\gamma G = 1370$ $\gamma A = 978$ $\gamma M = 178$	γAK pas de PBJ	NV	NV
17	Mr COR.. M. 58	Pr REVOL	HTA	REIN épithélioma glandulaire à 4 basophiles + métaplasie endocrine	γGL	NV	éléments lymphoïdes : 24 % (cellules de ROHR)	NV
18	Me CAY.. F. 51	Pr DEVIC		ENCEPHALE oligo-dendro- gliome + ménigiome fasciculé compact	γAK $\gamma G = 561$ $\gamma A = 978$ $\gamma M = 66$	NV	NV	Normal
19	Mr ALB.. M. 64	Pr DEVIC	infarctus du myocarde	ENCEPHALE gliome anaplasique série oligo- gliale grade III + gliose protoplasique	γGK $\gamma G = 1872$ $\gamma A = 35$ $\gamma M = 55$	γGL pas de PBJ	infiltration lympho- plasmocytaire biopsie : idem	NV

- P L A N -

A - INTRODUCTION

B - ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

I - MATERIEL ET METHODES

II - LES OBSERVATIONS

A - Etude analytique

B - Etude synthétique

a) Clinique

- l'âge, le sexe
- la pathologie associée
- la localisation du cancer
- la fréquence des cancers
- la plasmocytose médullaire
- l'évolution

b) Biologique

- tableau synthétique

B - ETUDE SYNTHETIQUE

1°) Clinique

a) L'âge et le sexe

Notre série comprend :

13 hommes)
) âgés de 50 à 82 ans.
 6 femmes)

Il s'agit de l'âge du malade lors de sa première hospitalisation dans le service.

La moyenne d'âge de la population est de : 68,3 ans.

La moyenne d'âge de la population féminine : 70 ans.

La moyenne d'âge de la population masculine : 66,6 ans.

b) La pathologie associée ancienne ou actuelle

Pour chaque observation, nous nous sommes efforcés de dégager la pathologie associée à la gammopathie et au cancer ; nous l'avons classée comme suit :

- infections chroniques,
- collagénoses,
- maladies métaboliques,
- affections cardio-vasculaires,
- affections osseuses.

- Infections chroniques :

Bronchite chronique 5 cas

- Collagénoses :

Polyarthrite chronique évolutive 2 cas

- Maladies métaboliques :

Diabète	2 cas)	
Goutte	1 cas)	4 cas
Lithiase urique	1 cas)	

- Affections cardio-vasculaires :

Hypertension artérielle	5 cas)
Insuffisance mitrale	2 cas)

Insuffisance cardiaque	1 cas)	12 cas
Accident vasculaire cérébral	1 cas)	
Artérite des membres inférieurs	1 cas)	
Infarctus du myocarde	1 cas)	
Coronarite	1 cas)	

- Affections osseuses :

Ostéoporose	1 cas
-------------------	-------

c) La localisation du cancer

Appareil pleuro- pulmonaire	Appareil digestif	Appareil génito- urinaire	Appareil neurologique
Poumon : 1 Plèvre : 1	Estomac : 1 Rectum : 3 Caecum : 1	Prostate : 4 Rein : 4 Ovaire : 1 Testicule : 1	Tumeurs cérébrales : 2

d) La fréquence des cancers

Rectum	3	Digestif 5
Caecum	1	
Estomac	1	
Poumon épidermoïde	1	Pleuropulmonaire 2
Plèvre mésothéliome	1	
Prostate	4	Urogénital 10
Testicule	1	
Ovaire	1	
Rein cellules claires	3	
Rein épithélioma	1	
Oligodendrogliome	1	Neurologique 2
Gliome	1	
	19	19

e) La plasmocytose médullaire

Inf. à 10 %	10 à 20 %	20 % et plus	Moelle non vue
11 cas	1 cas	0	7 cas

f) L'évolution

Durée de la surveillance

Inf. à 6 mois	6 mois	1 an	2 ans	3 ans
12 cas	1 cas	3 cas	1 cas	2 cas

12 malades ont subi une intervention chirurgicale comportant l'exérèse du cancer. 7 ont été traités médicalement (cancer de la prostate), ont reçu du cobalt, ou ont subi une radiumthérapie endocavitaire.

9 malades ont été revus 6 mois après leur première hospitalisation. Dans ces 9 cas, on a pratiqué une électrophorèse des protéines du sang, ainsi qu'une immuno-électrophorèse. Il s'agissait dans tous les cas de malades traités chirurgicalement. Dans aucun cas, on n'a constaté la disparition ou la diminution de la gammapathie monoclonale après exérèse du cancer.

2°) Biologique

LE CANCER			LA							
			SANG							
			PROTIDEMIE TOTALE	γG		γA		γM		
				K	λ	K	λ	K	λ	
RECTUM	3	70 65 65		3						
CAECUM	1	70	1							
ESTOMAC	1	60		1						
POUMON EPIDERMOIDE	1	78	1							
PLEVRE MESOTHELIOME	1	67			1 non typée					
PROSTATE	4	68 70 65 56	2	1			1			
TESTICULE	1	70			1					
OVAIRE	1	65						1		
REIN CELLULES CLAIRES	3	66 79 71	1		1			1		
REIN EPITHELIOMA	1	64		1						
OLIGODENDROGLIOME	1	76			1					
GLIOME	1	80		1						
TOTAL	19	68,6	5	7			1	2		

GAMMAPATHIE										
	URINES						MOELLE			
	PBJ		γ passe dans l'urine	protéi- nurie glomér.	protéi- nurie physiol.	urines non vues	Plasmocytose médullaire			
	+	-					< 10%	10 à 20%	> 20%	moelle non vue
		2	1			1	1	1		1
		1	1							1
						1	1			
		1			1		1			
		1			1		1			
		4	1	1	1		3			1
		1	1				1			
	1									1
		3	2				2			1
						1	1			
						1				1
		1	1				1			
	1	14	7	1	3	4				

C - GAMMAPATHIE MONOCLONALE ET CANCER
ELEMENTS DE DISCUSSION D'APRES L'ETUDE PERSONNELLE
ET LES DONNEES DE LA LITTERATURE

La découverte dans le sang ou dans les urines, d'une globuline ou d'un fragment de globuline d'hétérogénéité restreinte, traduit la prolifération d'un clone de plasmocytes, dans des contextes cliniques variés.

1°) Il s'agit le plus souvent d'une maladie de KAHLER, d'une macroglobulinémie de WALDENSTROM, ou d'une leucémie lymphoïde chronique ; ces deux dernières entités étant réunies sous le terme de "syndrome lympho-prolifératif". Ces maladies sont caractérisées cliniquement par une atteinte osseuse ou ganglionnaire, associée à des signes hématologiques et à la sécrétion d'une globuline monoclonale, habituellement à un taux important, alors que l'on trouve une franche diminution du taux des immunoglobulines (Ig) normales.

2°) Il arrive parfois que la gammapathie soit franchement isolée. Ce fait est connu depuis longtemps (67). Il est plus fréquent dans les tranches d'âge élevées. Dans ces cas, habituellement, le taux du M component est peu élevé, les autres Ig ne sont pas franchement abaissées. Ces malades sont de toute façon surveillés étroitement car ils peuvent correspondre à un myélome à marche lente.

3°) Enfin, dans certains cas, on retrouve associé à la γ P, un contexte clinique particulier, mais dont le lien statistique et la relation pathogénique méritent d'être discutés. C'est ainsi que l'on parle de gammapathie "secondaire" "facultative" ou "associée". On connaît ainsi les infections chroniques, l'amylose, les collagénoses, certaines maladies parasitaires ou dermatologiques, des maladies métaboliques telles que diabète, cirrhose, les xanthomatoses, etc...

L'association d'un cancer et d'un M Component doit ainsi être discutée.

— P L A N —

A - INTRODUCTION

B - ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

C - ELEMENTS DE DISCUSSION D'APRES L'ETUDE PERSONNELLE ET
LES DONNEES DE LA LITTERATURE

I - LES CARACTERES GENERAUX DU M COMPONENT ET DU CANCER
LORSQUE CES DEUX CONDITIONS SONT ASSOCIEES

1°) Définition du cadre précis

2°) Caractères de la gammopathie d'après les
données de la littérature et de notre série

3°) Existence possible mais rare d'un "syndrome
dysglobulinémique" (HAMMACK)

4°) La plasmocytose

5°) Le type du cancer

6°) Nous avons recherché...

I - LES CARACTERES GENERAUX DU M COMPONENT ET DU CANCER LORSQUE CES DEUX CONDITIONS SONT ASSOCIEES

1°) Définition du cadre précis

Nous n'envisageons pour la plupart des cas que des cancers épithéliaux. Nous envisageons seulement le cas où la γ P n'est associée qu'à un cancer. Cette association doit être distinguée de la survenue fréquente d'un cancer au cours de l'évolution d'une dysglobulinémie maligne. Ainsi, WEITZEL, à l'Institut Mallory de Pathologie, en pratiquant une autopsie systématique devant tout désordre malin des plasmocytes, trouve 19 % de cancers (72). Sur 14 cancers avec paraprotéine, HOSLEY rapporte 5 cas de myélome (29). SHANBROM a observé 4 myélomes multiples coexistant avec un carcinome du côlon sigmoïde (60).

Nous excluons également l'association d'une leucémie lymphoïde et d'un cancer épithélial qui est classique (COEUR).

2°) Le caractère de la gammapathie d'après les données de la littérature et de notre série

a) En ce qui concerne la classe des Immunoglobulines

Nous étudions pour les comparer la répartition par classe :

- des gammapathies isolées,
- des gammapathies associées à un cancer.

Nous retrouvons dans cette série, comme dans celles d'autres auteurs, la prévalence des IgG.

En cumulant par classe les cas relevés dans le tableau ci-après, la classe IgG est retrouvée avec une fréquence de 82 % (limite de sécurité du pourcentage pour le seuil 5 % : 74 - 89). Cette fréquence est significativement plus élevée que la fréquence globale des IgG monoclonales : 56,6 % (limite de sécurité du pourcentage pour le seuil 5 % : 53 - 60) pour CREYSSEL (17), 57,5 % pour VON OBERDÖRFER (65). Cette fréquence est également plus élevée que dans le myélome : 61,4 % (limite de sécurité pour le seuil 5 % : 57 - 67) (17).

GAMMAPATHIES ISOLEES - REPARTITION PAR CLASSE

AUTEURS	Fré- quence	Répartition de l'anomalie					
		non précisé	G	A	M	ch. légère isolée	biclonale
HALLEN (1963) 294 sujets + de 70 ans	9		5	2	1		1
HALLEN (1966) 277 sujets + de 70 ans	9	1	4	1	3		
AXELSSON (1966) 6995 sujets	64		39	17	5		3
DERYCKE (1965) 500 sujets	15	1	11	2	1		
CLAUVEL (1971)	54		41	7	3		3
DEVILLE-CHABROLLE (1971)	22	1	18	1	2		
Série personnelle (1975)	13		9	1	3		

GAMMAPATHIE + CANCER - REPARTITION PAR CLASSE

AUTEURS	Fréquence	G	A	M
HOSLEY 14 gammaP.monoclon.	4/14	2	1	1
MIGGLIORE-ALEXANIAN 5066 gammaP.monoclon.	33/5066	31	0	2
ABRANSON-SHATTIL 59 gammaP.monoclon.	2/59	2	0	0
MICHAUX-HEREMANS 30 gammaP.monoclon.	4/30	4	0	0
WILLIAMS 67 gammaP.monoclon.	14/67	10	3	1
WALDENSTROM 276 gammaP.monoclon.	10/276	6	2	2
OSSERMAN-TAKATSUKI 400 gammaP.monoclon.	30/400	28	0	2
Présente Etude	19/1200	12	4	3

b) L'identification du type de chaînes légères montre dans notre série un nombre égal de globulines de type K et λ . Nous rapprochons ce résultat des données de la littérature concernant l'association d'une gammapathie et d'un cancer, et qui montrent une fréquence plus élevée de chaînes Kappa.

TYPE	K	λ
MIGGLIORE ALEXANIAN	20	13
MICHAUX HEREMANS	3	1
WILLIAMS	9	4
Série Personnelle	9	9

Par ailleurs, DANON, CLAUVEL et SELIGMANN (18), dans une étude portant sur 104 gammapathies monoclonales autres que myélome et Waldenström, ont montré que le type Kappa était 2 fois plus fréquent que le type Lambda. HAMMACK (26) en 1965 avait déjà évoqué la prédominance du type Kappa. Nous ne retrouvons pas la plus grande fréquence des chaînes Kappa dans notre série.

c) La présence d'une protéinurie de Bence-Jones (PBJ) est rare, sinon exceptionnelle.

Il n'en existe qu'un cas dans notre série (observation n° 13). Dans 4 cas, elle n'a pas été recherchée. Sur 10 cas de cancer et gammapathie rapportés par WALDENSTROM en 1961 (67), aucune PBJ n'est notée.

La fréquence de la PBJ au cours des gammapathies isolées est très faible : 3 % pour HALLEN (25) ; environ 13 % dans le groupe des gammapathies secondaires et bénignes (CREYSSEL, communication personnelle). Par contre, la fréquence de la PBJ au cours de la maladie de KAHLER est plus grande : 30 % pour DANON (19), 53,5 % pour CREYSSEL (communication personnelle). Une protéinurie de Bence-Jones abondante est un argument de poids contre le diagnostic de gammapathie bénigne (19).

d) Le taux de la paraprotéine sérique est peu élevé.

Dans 9 cas, il n'a pas été recherché.

Inf. à 10 g/l	11 à 20 g/l	21 à 30 g/l	Sup. à 30 g/l
2 cas	8 cas	0 cas	0 cas

Dans tous les cas, le taux du M Component reste inférieur à 20 g/l. Nos constatations rejoignent celles de la plupart des auteurs (2, 5, 18, 39, 40) qui retrouvent un taux de M Component habituellement inférieur à 20 g/l dans les gammopathies "non malignes". De même la stabilité de ce taux au cours des années est un élément important du pronostic.

Ainsi dans l'étude d'AXELSSON et HALLEN, 5 ans et demi après la découverte du pic monoclonal, chez les 39 sujets qui ont pu être réexaminés sur 64, le taux avait varié de plus de 0,5 g dans deux cas seulement. Ainsi, la stabilité du M Component est un critère essentiel de bénignité.

Dans notre série, il a été très difficile de suivre les malades sur plus d'un an et nous n'avons que peu d'indications sur le devenir de la gammopathie.

Neuf malades ont été suivis et revus 6 mois après l'exérèse de leur cancer. Dans aucun cas, on n'a constaté la disparition ou la diminution du M component. Un cas mérite néanmoins d'être discuté. Il s'agit de l'observation n° 6 pour laquelle 3 dosages ont été pratiqués à des périodes différentes

en pré-opératoire	γG : 2667 mg/100 ml de sérum
	γA : 72
	γM : 30
en post-opératoire immédiat	γG : 3018
	γA : 109
	γM : 55
en post-opératoire lointain	γG : 2796
	γA : 57
	γM : 27

Ce malade était porteur d'un épithélioma malpighien peu différencié du poumon. La globuline anormale (IgG K) a été retrouvée dans le fragment tumoral et son élimination urinaire a chuté après l'ablation du cancer, malgré la persistance de la paraprotéine sérique.

Cette constatation est d'autant plus intéressante qu'en examinant les fragments de la tumeur et en les confrontant avec le sérum du malade, on a pu mettre en évidence un arc de précipitation entre le fragment tumoral et la globuline monoclonale.

e) Le dosage des autres immunoglobulines

Il n'a pas été réalisé de façon systématique. Mais dans l'ensemble on peut dire que les autres immunoglobulines ont des taux dans les limites de la normale, ces valeurs étant :

IgG = 800 - 1800 mg/100 ml de sérum

IgA = 80 - 450

IgM = (60 - 250 (Hommes)

(70 - 280 (Femmes).

Les autres immunoglobulines sont donc normales et il s'agit d'un caractère distinctif important avec le myélome (14, 18, 39, 46, 69).

Dans les dysglobulinémies malignes, les immunoglobulines non concernées par le processus prolifératif sont habituellement diminués. Lorsqu'il s'agit d'une dysprotéïnémie secondaire ou idiopathique, ces immunoglobulines sont normales ou parfois augmentées (2). Elles ne varient pas pendant l'évolution (18).

f) Dans tous les cas, les protides totaux sont normaux

La protidémie moyenne est de 68,6 g/l.

< 60	60 à 70	70 à 80	80 à 90
0	12 cas	4 cas	0

Il semble donc, d'après notre étude et d'après les données de la littérature, qui sont à ce sujet concordantes, que les caractères de la γ Pm, lorsqu'elle est associée à un cancer, répondent habituellement aux caractères biologiques de bénignité présumée qui ont été définis par CLAUVEL (12) :

- Protidémie inférieure ou égale à 80 g/l
- Taux de M Component inférieur à 20 g/l
- Taux normal des autres Immunoglobulines
- Absence habituelle de protéinurie de Bence-Jones
- Stabilité dans le temps du M Component.

Par contre, nous ne retrouvons pas la plus grande fréquence des chaînes légères de type Kappa qui a été notée par d'autres auteurs.

3°) Existence possible mais rare d'un "Syndrome dysglobulinémique" (HAMMACK)

La présence d'un M component dans le sérum peut être responsable de signes cliniques liés soit au taux important de la protéine monoclonale (par exemple dans la maladie de WALDENSTROM), soit à certains caractères chimiques ou biologiques particuliers de cette protéine (cryoprécipitation, activité anticorps...) (52).

Dans le cadre de gammopathies isolées, cette éventualité semble très rare. La présence d'un cancer associé n'en modifie pas la fréquence; mais la présence de manifestations cliniques liées à la gammopathie peut faire envisager un syndrome paranéoplasique.

TRUSH (63) rapporte une intéressante observation concernant un hypernéphrome avec paraprotéine IgM et une neuropathie périphérique. Une observation identique a été décrite 2 ans plus tard à Marseille (55). Il s'agissait d'un néphroépithéliome du rein unique associé à des manifestations nerveuses avec paraprotéine IgM. La néphrectomie partielle a entraîné la disparition de la dysglobulinémie et la guérison de l'atteinte neurologique. Nous manquons de preuves pour affirmer l'interdépendance de ces deux anomalies, mais leur correction simultanée après ablation de la tumeur permet d'en soulever l'hypothèse.

Des manifestations articulaires évoquant la P.C.E. ont également été décrites en association avec un néoplasme du pancréas ayant métastasié au foie, et une gammopathie monoclonale IgM (59). L'hypothèse d'une amylose avait été écartée compte tenu de l'absence de lésions amyloïdes sur les divers prélèvements tissulaires effectués.

SERRE (59) rapporte également une observation de COSTE, pouvant être rapprochée de son travail, associant une polyarthrite séro-positive, un cancer prostatique et une dysglobulinémie monoclonale de type IgG.

La recherche de dépôts de globuline en immunofluorescence permettrait peut-être de préciser les relations pathogéniques entre cancer, gammopathie, et neuropathie ou polyarthrite, mais elle n'est pas toujours réalisée.

Les caractères physico-chimiques de la protéine peuvent être responsables de complications particulières :

. Manifestations vasculaires lorsque la globuline précipite au froid et LERNER et WATSON ont introduit le terme de "cryoglobuline". Un cas de mésothéliome est rapporté dans la littérature (10) associé à une cryoglobuline et à un titre élevé d'agglutinines froides, entraînant un syndrome de RAYNAUD. BOHROD (7) rapporte le cas d'un adéno-carcinome du sein avec cryoglobuline et réaction cutanée au froid, après application de cubes de glace sur la peau pendant 5 secondes. La mastectomie radicale a fait disparaître la cryoglobuline et la réponse au test de glace. Les examens ont été répétés tous les 3 ou 6 mois pendant 16 mois et on n'a pas vu reparaitre la cryoglobuline ni la réaction cutanée.

— P L A N —

C - ELEMENTS DE DISCUSSION

I - LES CARACTERES GENERAUX DU M COMPONENT ET DU CANCER
LORSQUE CES DEUX CONDITIONS SONT ASSOCIEES

- 1°) Définition du cadre précis
- 2°) Caractères généraux de la gammapathie
- 3°) Existence possible mais rare d'un "Syndrome
dysglobulinémique" (HAMMACK)
- 4°) La plasmocytose
 - a) médullaire
 - dans notre série
 - dans la littérature
 - b) péritumorale

4°) La plasmocytose

a) La plasmocytose médullaire

- Dans notre série

La plasmocytose médullaire reste inférieure à 10 % dans la majorité des cas. Une fois, elle est comprise entre 10 et 20 %. Sept fois, la moelle n'a pas été examinée.

Inf. à 10%	10 à 20%	20% et plus	moelle non vue
11 cas	1 cas	0	7 cas

L'étude de la moelle en immunofluorescence a été pratiquée de façon très inconstante. Une fois, elle a montré une dominante de plasmocytes marqués par l'anti-sérum IgG. Il s'agissait d'un carcinome à cellules claires du rein, associé à une paraprotéine IgG Kappa (observation n° 14).

Dans notre série, la moelle a paru franchement dysmorphique dans un cas, alors que par ailleurs nous avons la certitude qu'il ne s'agissait pas d'un myélome.

- Dans la littérature

Elle n'est notée que de façon très inconstante.

. Le myélogramme peut être normal (WALDENSTROM 3 cas).

. Les anomalies peuvent être quantitatives : MIGGLIORE et ALEXANIAN (40) en étudiant la moelle de sujets cancéreux porteurs d'une gammopathie monoclonale, trouvent une plasmocytose supérieure à la normale (3 %) dans 4 cas sur 20. Aucune plasmocytose supérieure à 20 % n'est notée. OSSERMAN (46) a décrit 7 cas de cancer avec paraprotéine où la plasmocytose était augmentée. HOSLEY (29) rapporte 9 observations similaires.

Il est d'autant plus difficile de donner de la valeur aux constatations précédentes que :

1 - Une augmentation de la plasmocytose médullaire est assez fréquente dans les cancers :

Mme LANIER (34) a étudié par aspiration sternale la moelle de

32 sujets porteurs d'un cancer avec métastases connues ou fortement suspectées. 12 sur 32 myélogrammes portaient les critères de malignité, et évoquaient le diagnostic de métastases. 21 patients (68,75 %) avaient un nombre élevé de plasmocytes (supérieur à 2,5 %), lesquels étaient souvent anormaux, groupés en "clumps" (ou conglomerats). "Dans 2 cas, on aurait été tenté de faire le diagnostic de myélome, si les constatations cliniques et autopsiques ne nous en avaient détourné". Mme LANIER a fait de cette augmentation de la plasmocytose un indice en faveur d'une métastase, qui aurait ainsi le mérite d'être détectée précocement.

Dans une statistique portant sur 250 myélogrammes pratiqués chez des sujets atteints de cancers de toute sorte et de toute nature, MOREL a trouvé 140 cas, soit 56 %, où les plasmocytes étaient augmentés (42). Il semble que la plasmocytose n'apparaît pas au début de l'évolution cancéreuse, et son taux est généralement minime dans les néoplasmes peu évolués. Elle augmenterait au cours de l'évolution et, là aussi, cet auteur suggère une réaction de défense d'origine réticulo-endothéliale précédant l'apparition d'une métastase. Les taux les plus élevés furent trouvés dans les moelles présentant des micrométastases. Il faut signaler enfin que cette plasmocytose a très souvent diminué sous l'influence du traitement anti-cancéreux, soit par radiothérapie, soit par exérèse chirurgicale.

Une étude similaire a été faite à New-York sur 600 sujets cancéreux (56). 54 sujets (9 %) avaient une plasmocytose médullaire augmentée (supérieure à 2,5 %) et les plasmocytes étaient souvent atypiques. Il s'agissait pour la plupart de cancers avancés, ayant généralement métastasié. PILLERS, MARKS et MITCHELL (51) ont fait des constatations identiques quant au caractère inquiétant que peut revêtir la plasmocytose médullaire dans les cancers (vacuoles, noyau pycnotique avec fragmentation...).

Les métastases médullaires des tumeurs malignes sont capables, à elles seules, de provoquer les symptômes classiques du myélome multiple. HUGUES (30) parle de "pseudo-maladie de Kahler". JALLUT (32) se pose même la question de savoir si certains "myélomes" peu typiques ne seraient pas des plasmocytoses médullaires réactionnelles à un cancer non diagnostiqué.

BOHRD (7) rapporte la très intéressante observation d'un adénocarcinome du sein avec cryoglobuline et réaction plasmocytaire intense de 48 heures (42 % de plasmocytes normaux dans le sang périphérique) qui a disparu après mastectomie radicale. Les ganglions de voisinage étaient envahis de plasmocytes.

2 - Dans le groupe des dysglobulinémies bénignes, on connaît également l'existence d'anomalies qualitatives et quantitatives des plasmocytes :

- Quantitatives :

Dans la statistique d'ABRAMSON et SHATTIL (2), 8 sur 15 gammopathies idiopathiques ont une plasmocytose supérieure à 10 %. De même,

5 des 11 gammopathies "secondaires" (on dirait plutôt : associées). MICHAUX et HEREMANS (39) notent surtout une augmentation de la plasmocytose mais sans signes dysmorphiques, dans les dysglobulinémies associées ; alors que dans la dysglobulinémie isolée, elle est normale.

— Qualitatives :

Il arrive que l'on rencontre, en dehors du myélome, des cellules de Mott, des corps de Russel, ou des cellules à plusieurs noyaux. En fait les plasmocytes sont susceptibles de variations morphologiques considérables, et il n'existe pas de traits caractéristiques et spécifiques des plasmocytes dysmorphiques. OSSERMAN convient que les nucléoles proéminents, les aspects de mitose, les inclusions cytoplasmiques peuvent aussi bien se voir dans une moelle réactionnelle que dans les "dyscrasies plasmocytaires" proprement dites.

HOSLEY a insisté sur la difficulté de différencier l'association "cancer-myélome" de l'association "cancer-plasmocytose réactionnelle - gammopathie monoclonale". HALLEN et AXELSSON (5) ont pu noter des anomalies nucléaires, sans qu'il y ait cliniquement suspicion de maladie myélomateuse, alors même que l'évolution a confirmé le diagnostique de bénignité. Ces anomalies seraient plus fréquentes dans le cas des IgA. Dans les dysglobulinémies bénignes, l'étude en immuno-fluorescence des différents clones cellulaires montrerait une conservation des clones cellulaires sécrétant les autres immunoglobulines.

3 - On sait par ailleurs que des myélomes authentiques peuvent avoir une plasmocytose médullaire normale (70).

b) La plasmocytose péri tumorale

Sa fréquence est très diversement appréciée :

- Dans notre série, elle n'existe que dans l'observation n° 1. L'étude en immuno-fluorescence de cette riche réaction plasmocytaire péri tumorale n'a pas montré de gammaglobulines au niveau des plasmocytes.

- Dans la littérature, son incidence varie selon les auteurs. Sur les 31 cas de cancers et gammopathies monoclonales revus par OSSERMAN et TAKATSUKI (47) 12 avaient une infiltration plasmocytaire péri tumorale. Un des malades étudiés par WALDENSTROM (69) avait une infiltration similaire dans le tissu conjonctif de ses ganglions péri tumoraux. ANDERSON et VYE (3), à propos d'un thymome avec gammopathie, notent également l'importance de la réaction plasmocytaire autour de la tumeur. Elle est fréquente également dans les travaux de WILLIAMS (73) : 5 cas sur 14 cancers associés à une gammopathie monoclonale. Il s'agissait de 3 cancers du côlon, d'un cancer de l'estomac et d'un cancer du poumon. Dans ces 5 cas, l'étude en I.F. a montré que les plasmocytes

péritumoraux contenaient le M component. Il y avait toujours similitude entre la gammaglobuline plasmocytaire et le M component sérique. Dans deux cas, la coloration du tissu tumoral en I.F., en utilisant pour chacun un anti-sérum spécifique, a mis en évidence une frappante localisation de la fluorescence sur la membrane des cellules tumorales. Aucune réaction n'a été obtenue avec les cellules des tissus adjacents. Des tentatives répétées pour démontrer une réactivité entre M component sérique et antigènes tumoraux, avec la fixation du complément ou les techniques de précipitation, se sont toujours révélées négatives.

MICHAUX et HEREMANS (39) dans leur étude sur les gammopathies monoclonales, signalent aussi l'infiltration de plasmocytes qu'il est classique de retrouver dans le stroma des tumeurs en croissance. ISOBE et OSSERMAN (39) font les mêmes constatations en ce qui concerne les néoplasmes recto-sigmoïdiens.

Ces constatations posent le problème de la sécrétion de la paraprotéine par les cellules plasmocytaires péritumorales et de l'éventualité d'une fonction anticorps de cette globuline (ces faits n'ont malheureusement actuellement pas reçu de confirmation évidente).

— P L A N —

I - LES CARACTERES GENERAUX DU M COMPONENT ET DU CANCER
LORSQUE CES DEUX CONDITIONS SONT ASSOCIEES

- 1°) Définition du cadre précis
- 2°) Caractères de la gammapathie
- 3°) Existence possible mais rare d'un syndrome dysglobulinémique
- 4°) La plasmocytose
- 5°) Le type du cancer
 - a) dans notre série
 - b) les données de la littérature
- 6°) Nous avons recherché...

5°) Le type du cancer

a) Dans notre série :

Les cancers les plus fréquemment retrouvés sont :

- le cancer de la prostate 4 cas
- le cancer du rein 4 cas
- le cancer du rectum 3 cas
- le cancer épidermoïde du poumon 1 cas

Les autres cancers (caecum, estomac, plèvre, testicule, ovaire, tumeur cérébrale) sont retrouvés avec une fréquence sensiblement identique.

b) Les données de la littérature :

Elles font référence à des cas isolés (64, 7, 8, 16, 50, 63, 55, 59, 71, 9, 58, 10, 6) ou aux grandes statistiques portant sur l'ensemble des gammopathies. Dans le tableau suivant, nous comparons notre expérience avec les données de la littérature.

D'après cette statistique cumulative, nous voyons que les cancers les plus fréquemment associés à une gammapathie monoclonale concernent :

- la prostate	44 cas
- le recto-sigmoïde	33 cas
- le sein	28 cas
- le côlon	22 cas
- le poumon	18 cas
- l'estomac	10 cas
- le foie et les voies biliaires	9 cas

WILLIAMS (73) en 1969 avait fait de la même façon une statistique cumulative d'après les données de son expérience personnelle de 1963 à 1969 et les données de la littérature. Dans le tableau suivant, nous comparons :

- notre étude personnelle,
- la statistique cumulative (1975) comprenant les cas que nous rapportons.

(Il faut noter que la statistique cumulative que nous proposons reprend probablement certains cas rapportés par WILLIAMS, mais l'absence de références précises citées dans son article nous empêche d'exclure de telles coïncidences).

	Statistique cumulative (1969) WILLIAMS (133)	Statistique cumulative (269)	Série Personnelle (19)
Langue	0	7	
O.R.L.	9	6	
Oesophage	1	4	
Estomac	10	10	1
I. grêle	3	4	
Côlon	21	22	1
Recto-sigmoïde	8	33	3
Foie et V.B.	9	9	
Pancréas	3	7	
Poumon	10	18	1
Plèvre	0	4	1
Sein	4	28	
Utérus	11	7	
Ovaire		3	1
Prostate	27	44	4
Testicule		2	1
Rein	4	7	4
Vessie	2	5	
Cerveau		2	2
Divers	11	29	
Total	133	269	

La prédominance de certains cancers dans ces statistiques correspond-elle à une réalité bien particulière, ou bien ces cancers sont-ils plus fréquents dans la population générale ?

D'après les statistiques de l'Organisation Mondiale de la Santé (45), de 1955 à 1965, la mortalité par cancers s'est répartie comme suit :

Cancer	Nombre de Personnes
Langue	1001
O.R.L.	6015
Oesophage	4823
Estomac	12264
I. grêle	192
Côlon	8776
Recto-sigmoïde	4060
Foie et voies biliaires	6109
Pancréas	2939
Poumon	9956
Plèvre	-
Sein	6871
Utérus	4449
Ovaire	1446
Prostate	4917
Testicule	151
Rein	1456
Vessie	2350
Cerveau	952

Nous pouvons en déduire que, dans la population générale, les cancers les plus fréquents concernent, par ordre décroissant les organes suivants :

estomac,
poumon,
côlon,
sein,
recto-sigmoïde,
O.R.L.,
prostate.

Le tableau suivant compare les cancers les plus fréquents :

- dans la population générale,
- dans la série des cancers + gammopathies monoclonales

Cancers dans la population générale	Cancers + gammopathies monoclonales
estomac poumon côlon sein recto-sigmoïde O.R.L. prostate	prostate recto-sigmoïde sein côlon poumon estomac foie et voies biliaires

- Il apparaît de façon schématique :

1 - QUE CERTAINS CANCERS SONT RAREMENT associés à une gamma-pathie, en comparaison de leur fréquence dans la population générale : par exemple les cancers de l'estomac et du poumon (30, 37, 6). ISOBE et OSSERMAN (31) ont souligné la faible incidence du carcinome bronchique (3 cas sur 128 soit 4 %), qui est à peu près 4 fois plus faible que dans une population de cancers pris au hasard.

Il faut cependant noter que nous avons EXCLU DE NOTRE ETUDE 4 OBSERVATIONS D'ASSOCIATION CANCER DU POU MON - GAMMAPATHIE, car il nous est apparu qu'il s'agissait dans ces cas d'une association CANCER DU POU MON - MYELOME.

2 - ALORS QUE D'AUTRES CANCERS LE SONT PLUS SOUVENT :

- cancer du rectum et du sigmoïde, déjà signalé par OSSERMAN en 1961 et retrouvé dans une statistique beaucoup plus large de 806 cas (31) : 19,6 % d'adénocarcinomes. Cette proportion est plus grande que dans une série de cancers intestinaux pris au hasard.

- cancer de la prostate, du sein, de la vésicule biliaire (fréquence 10 fois supérieure à celle de la population générale), et de la vessie.

- Ceci impose deux remarques :

① - Que si, dans le groupe de cancers associés à une gamma-

pathie, la fréquence des adénocarcinomes recto-sigmoïdiens est de 19,6 % pour ISOBE et OSSERMAN, la fréquence des adénomes bénins est de 18,8 %. On connaît par ailleurs l'association fréquente d'un adénome et d'un cancer (dans notre série, observations n° 1 et 19), et la fréquence de dégénérescence des adénomes (dans notre série, observation n° 3 et chez ISOBE et OSSERMAN 3 cas).

② — Que les cancers de la vessie, de la langue, du tractus biliaire surtout, font souvent suite à une infection chronique. Il est possible (31) que la grande fréquence du cancer de la vésicule biliaire soit à rapprocher de l'incidence très élevée des cholécystites chroniques et des lithiases vésiculaires. De la même façon, on pourrait rapprocher les nombreux cas de diverticulose colique, avec processus inflammatoire chronique, des cancers recto-sigmoïdiens si fréquemment associés à une gammapathie.

6°) Nous avons recherché dans notre expérience et d'après les données de la littérature, s'il y avait

a) un rapport entre le type de cancer et les caractères biochimiques de la gammapathie ?

Il est difficile de mener une telle étude d'après les séries publiées, qui ne précisent que rarement le type et la classe de la gammapathie en fonction du cancer.

b) un rapport entre l'évolution du cancer et celle de la gammapathie ?

L'analyse d'une telle association est également très difficile sur le plan évolutif, compte tenu du fait que le cancer domine à lui seul le pronostic vital.

La disparition de l'immunoglobuline monoclonale, si elle était régulièrement observée à la suite de l'exérèse totale du cancer, serait un argument de poids en faveur d'un rapport étroit entre cancer et gammapathie monoclonale.

Or il n'en est rien. Les observations où ce phénomène a été observé sont très rares. La série la plus importante est celle de BOHRD (7) concernant la disparition d'une cryoglobuline après mastectomie pour adéno-carcinome du sein. Des examens, répétés régulièrement pendant 16 mois, n'ont pas mis en évidence la cryoglobuline ; cette dernière a disparu pendant 2 ans au bout desquels la malade est revenue pour un adéno-carcinome du sigmoïde. La cryoglobuline a de nouveau disparu après l'exérèse du second cancer.

RICHAUD et OLMER (5) rapportent le cas d'un néphroépithéliome du rein unique associé à une paraprotéine IgM et à des manifestations

nerveuses périphériques type mononévrite sensitivo-motrice du SPE (sciatique poplitée externe). Le malade a été revu un an après l'exérèse de son cancer par néphrectomie partielle ; les examens s'étaient tous normalisés en particulier la V.S., l'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse du sang et des urines. La gammopathie avait donc disparu et avec elle la mononévrite.

WILLIAMS (73) cite néanmoins un cas intéressant de CLUBB, POSEN et NEALE concernant la curieuse disparition d'un M component après excision d'un adénome parathyroïdien et on connaît enfin l'existence de gammopathies transitoires.

A l'inverse, beaucoup plus nombreux sont les auteurs qui ne constatent pas la diminution de la gammopathie après exérèse du cancer (8, 28).

— P L A N —

C - ELEMENTS DE DISCUSSION

- I - LES CARACTERES GENERAUX DU M COMPONENT ET DU CANCER
LORSQUE CES DEUX CONDITIONS SONT ASSOCIEES
- II - L'ASSOCIATION D'UN M COMPONENT ET D'UN CANCER EPITHE-
LIAL. SUFFIT-ELLE A DEFINIR UN GROUPE PARTICULIER DANS
LE CADRE DES GAMMAPATHIES MONOCLONALES ?

- GLOBALEMENT

A - La fréquence de cette association

- 1°) Etudes générales sur les gammopathies
- 2°) Etudes portant sur une population de
cancéreux
- 3°) Etudes épidémiologiques

B - L'isolement d'un groupe biologique particulier

C - La mise en évidence d'un certain type de cancer
particulier

- INDIVIDUELLEMENT

II - L'ASSOCIATION D'UN M COMPONENT ET D'UN CANCER EPITHELIAL SUFFIT-ELLE A DEFINIR UN GROUPE PARTICULIER DANS LE CADRE DES GAMMAPATHIES MONOCLONALES ?

- GLOBALEMENT

A - La fréquence de cette association est en réalité très discutable et très variable selon le type d'étude que l'on considère :

1°) Les études générales sur les gammopathies

AUTEURS	CANCERS + GAMMAP.	GAMMAPATHIES
WALDENSTROM-----	-- 10 (soit 28,7 %)	287
WEITZEL-----	-- 11 (soit 6,27 %)	57
ISOBE et OSSERMAN-----	--128 (soit 16,8 %)	806
HOSLEY-----	--9 (soit 1,26 %)	14
ZAWADSKI et EDWARDS-----	--4 (soit 0,72 %)	18
WILLIAMS-----	--14 (soit 9,38 %)	67
MICHAUX et HEREMANS-----	-- 4 (soit 1,2 %)	30
BILSKI-PASQUIER-----	--1 (soit 0,12 %)	12
DANON, CLAUVEL et SELIGMANN (1967)-----	--8 (soit 8,32 %)	104
CREYSSEL-----	--25 (soit 38 %)	152
ABRAMSON et SHATTIL-----	--2 (soit 1,18 %)	59
STREIFF-----	--3 (soit 6,27 %)	209

2°) Les études portant sur une population de cancéreux

L'existence d'une dysglobulinémie au cours d'affections néoplasiques est connue, mais la fréquence d'une telle association est faible. Ainsi MIGGLIORE et ALEXANIAN (40) sur 5066 cancéreux notent 56 dysglobulinémies monoclonales, soit 0,65 %, 23 sujets avaient un myélome et un cancer, 33 avaient une gammopathie bénigne associée à un cancer. OSSERMAN en 1953 trouve 7 paraprotéines chez 2000 cancéreux. HOBBS (28) en trouve 2 % sur 400 cancers et il cite SEITANIDIS qui en trouve 3 sur 146.

AUTEURS	GAMMAPATHIES monocl.	CANCERS
MIGGLIORE et ALEXANIAN-----	56 (= 1 %)	5066
OSSERMAN-----	7 (= 3,5 %)	2000
HOBBS-----	8 (= 2 %)	400
SEITANIDIS-----	3 (= 4,38%)	146

Lorsqu'on sait que l'incidence de la gammapathie dans la population générale varie entre 0,7 % et 3 %, on constate que le pourcentage de paraprotéines n'est pas plus élevé chez les cancéreux que chez les sujets sains.

3°) Les études épidémiologiques

HALLEN en 1966 (25) a étudié de façon longitudinale une population de vieillards vivant en hospice ("chroniques") et porteurs d'une gammapathie monoclonale. Il n'a pas constaté une plus fréquente apparition de cancers chez ces sujets.

Il faut bien tenir compte dans toutes ces études de l'âge moyen du malade qui est le plus souvent élevé. Or on connaît l'augmentation de fréquence des gammapathies avec l'âge.

Pour AXELSSON (4), elle est de :

0,50 % à 50 ans,
1,8 % à 60 ans,
3 % à 70 ans,
5,7 % à 80 ans.

Pour MIGGLIORE et ALEXANIAN (40), elle est de 0,40 % dans la 4ème décade et atteint 2,8 % dans la 9ème décade. Entre la 4ème et la 9ème décade, l'incidence passe de 0,6 à 1,4 % pour les femmes et de 0 à 4,2 % pour les hommes.

Ces pourcentages sont retrouvés par d'autres auteurs (19).

Dans les diverses statistiques de dysglobulinémie monoclonales non myélomateuses (6, 19, 14, 28, 75), l'âge moyen est compris entre 60 et 70 ans (contre 60 ans pour l'âge moyen du myélome selon MIGGLIORE et ALEXANIAN, et 65,6 ans pour WEITZEL).

Dans les études statistiques portant sur les gammapathies et les cancers, l'âge moyen est de 65 ans (contre 71 ans pour l'association myélome - cancer).

Dans notre série personnelle, l'âge moyen est de 68 ans (70 ans pour les femmes et 66 ans pour les hommes).

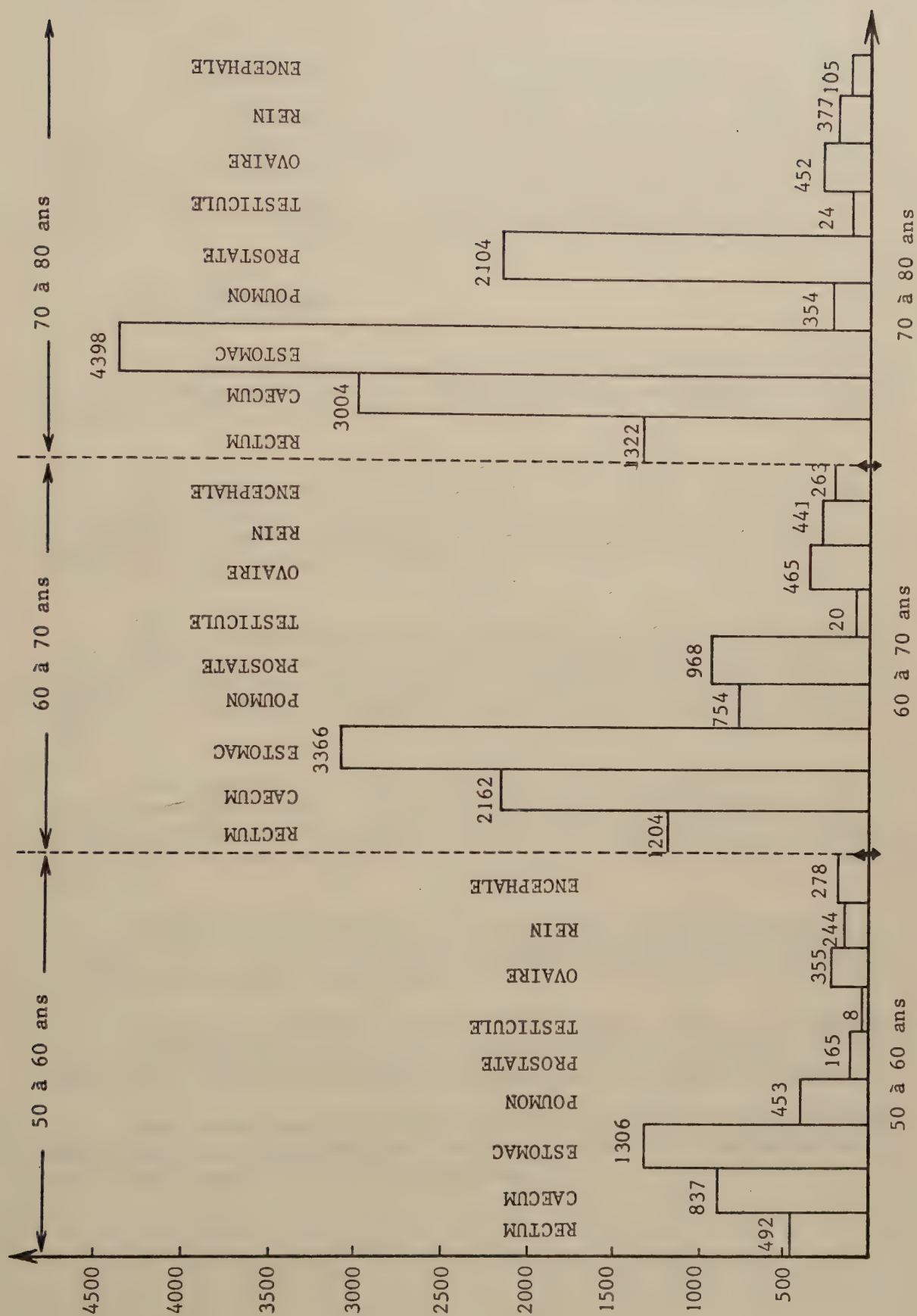
B - L'isolement d'un groupe biologique particulier :

Nous avons montré que l'association d'un cancer et d'une gammopathie ne s'accompagne d'aucun caractère biologique particulier.

C - La mise en évidence d'un certain type de cancer particulier :

Ceci apparaît de façon claire si l'on compare la fréquence de certains cancers dans le groupe associé à une gammopathie, à la fréquence générale de ces cancers dans la population française.

Il faut comparer la fréquence des cancers associés à une gammopathie à la fréquence des cancers dans la population mais appartenant à une tranche d'âge comparable. Nous notons ainsi que dans la tranche d'âge de 60 à 70 ans, la fréquence des cancers est la suivante :



Cependant nous ne pouvons comparer ce chiffre à ceux de notre série (trop limitée), ni aux données de la statistique cumulative que nous avons rapportée, car l'âge du malade n'est pas mentionné dans toutes les séries étudiées.

En somme, il n'est pas possible actuellement de définir de façon précise le cadre des cancers associés à une gammopathie, soit dans le groupe des gammopathies, soit dans le groupe des cancers. On peut enfin souligner que certains auteurs ont attiré l'attention sur l'association cancer et myélome (WEITZEL : 57 cas, soit 19,3 %) et on ne peut manquer d'être frappé, si l'on en croît SHANBROM (60) par le fait que les carcinomes du côlon sigmoïde paraissent particulièrement fréquents.

- INDIVIDUELLEMENT

Il reste que lorsqu'on s'intéresse isolément à des cas où sont associés gammopathie et cancer, la relation peut se discuter en fonction d'arguments différents.

①° La gammopathie peut, dans certains cas qui restent exceptionnels, rétrocéder après l'exérèse du cancer et en l'absence de métastases. Les seuls cas connus sont ceux précédemment cités de BOHRD (7) et de RICHAUD et OLMER (55).

②° Il a été démontré, mais rarement, que la globuline monoclonale était sécrétée par la couronne plasmocytaire péri-tumorale. Sa sécrétion par les cellules tumorales, initialement invoquée, a été infirmée par TRUSH (63), PIERON et JAGUEUX (50) et CLAUVEL dans sa thèse (12).

Dans une observation de SELIGMAN, DANON et HUREZ (57) concernant un naevo-carcinome, la culture de cellules néoplasiques et de cellules médullaires en présence de carbone 14 a montré que ce sont les plasmocytes qui synthétisent les globulines et non les cellules tumorales.

HOBBS (28) a pratiqué des cultures de cellules cancéreuses et en aucun cas il n'a pu mettre en évidence la production du M component au niveau des cellules tumorales.

L'étude de WILLIAMS, BAILLY et HOWE (73) a montré que les plasmocytes péri-tumoraux contenaient l'immunoglobuline monoclonale. D'autres auteurs (39, 73) font les mêmes constatations en immunofluorescence.

Nous avons donc une forte présomption, mais il s'agit de phénomènes isolés qui ne peuvent pas encore se prêter à la généralisation, dans l'état actuel de nos connaissances.

(3°) WALDENSTROM avait suggéré que les paraprotéines étaient des anticorps (AC) dirigés contre les cellules cancéreuses.

On n'a pas encore réussi à démontrer que la globuline monoclonale avait une fonction AC dirigée contre un AG tumoral ; et en particulier WILLIAMS (73) avec la fixation du complément et les techniques de précipitation n'a pas réussi à mettre en évidence une telle relation. HOSLEY (29) suggère que la tumeur, nécrosée en son centre, dénature l'AG, ce qui stimulerait alors la production de M component par les plasmocytes péritumoraux.

L'ensemble de cette discussion, sur le plan épidémiologique, comme dans l'analyse de cas isolés, souligne que nous ne pouvons apporter que des éléments de discussion :

- d'une part, une étude plus précise tenant compte de l'âge est indispensable pour individualiser, soit dans le groupe des cancers, soit dans celui des gammopathies, un groupe particulier "cancer + gammopathie".

- d'autre part, dans des observations malheureusement exceptionnelles, il y a de forts arguments de présomption chronologiques, histopathologiques et immunologiques, qui semblent bien démontrer une relation entre le cancer et la gammopathie.

— P L A N —

C - ELEMENTS DE DISCUSSION D'APRES L'ETUDE PERSONNELLE ET LES
DONNEES DE LA LITTERATURE

I - LES CARACTERES GENERAUX DU M COMPONENT ET DU CANCER
LORSQUE CES DEUX CONDITIONS SONT ASSOCIEES

II - L'ASSOCIATION D'UN M COMPONENT ET D'UN CANCER EPITHE-
LIAL SUFFIT-ELLE A DEFINIR UN GROUPE PARTICULIER DANS
LE CADRE DES GAMMAPATHIES MONOCLONALES ?

III - LES HYPOTHESES PATHOGENIQUES ET LES DONNEES EXPERIMEN-
TALES QUI POURRAIENT EXPLIQUER L'ASSOCIATION CANCER ET
GAMMAPATHIE

1°) Un trouble immunitaire acquis probablement
lié à l'âge, peut-être d'origine thymique

2°) Cancer et prémyélome

3°) L'infection chronique

IV - LES CONSEQUENCES PRATIQUES SUR LE PLAN CLINIQUE DE
L'ASSOCIATION D'UN CANCER ET D'UNE GAMMAPATHIE

III - LES HYPOTHESES PATHOGENIQUES ET LES DONNEES EXPERIMENTALES QUI POURRAIENT EXPLIQUER L'ASSOCIATION CANCER ET GAMMAPATHIE

Il y a trois possibilités que WALDENSTROM a formulées en 1969 :

- A - Un antigène tumoral puissant faisant sécréter les immunocytes.
- B - Une fragilité de ces sujets vis-à-vis du cancer, en raison de l'hypogammaglobulinémie.
- C - Une "dérépression" ectopique de la synthèse des protéines par les cellules cancéreuses. Il faudrait alors interpréter la gammapathie comme un syndrome paranéoplasique.

Il existe à notre sens trois autres hypothèses :

①° Un trouble immunitaire acquis, probablement lié à l'âge, peut-être d'origine thymique, expliquerait le double dérèglement de la synthèse globulinique et de la division cellulaire.

Ainsi le M component et le cancer représenteraient deux manifestations simultanées, toutes deux secondaires à un trouble immunitaire. Gammapathie et cancer seraient l'expression d'un même déficit immunitaire, et ce déficit pourrait être lié à l'âge.

a) On sait en effet que l'augmentation de fréquence des gammapathies apparemment isolées avec l'âge a pu être rapportée au phénomène du vieillissement. Le déficit de la fonction thymique qui a, semble-t-il, un effet de régulation sur la cinétique des cellules lymphocytaires B, peut laisser se développer une prolifération clonale avec sécrétion en quantité excessive d'une globuline.

Or, l'on sait par ailleurs que la baisse de la fonction thymique est constante avec l'âge, et que pour certains même, elle expliquerait le phénomène du vieillissement. On peut dès lors concevoir que la gammapathie ne serait qu'une seconde néoplasie, associée au cancer ; le développement de l'une et de l'autre étant lié au vieillissement et à la baisse du contrôle immunitaire. On en rapprocherait volontiers la fréquence accrue avec l'âge à la fois des tumeurs bénignes et des tumeurs malignes (adénome et adénocarcinome coliques qui pourraient être deux images de ces dérèglements).

b) Mais alors pourquoi les cancers multiples ne sont-ils pas plus fréquents ? De même, pourquoi les cancers ne sont-ils pas plus fréquents dans le groupe des gammapathies ? Il convient de souligner néanmoins que certains malades présentant une immunoglobuline monoclonale et un cancer avaient été atteints au cours de leur vie de plusieurs néoplasies (29, 75, 8). Enfin l'adénome et l'adéno-carcinome coliques sont-ils deux images de ces dérèglements ?

(2°) Dans le même sens, on peut se demander si l'association d'un cancer et d'une gammopathie ne pourrait pas en réalité correspondre dans certains cas à l'association d'un CANCER et d'un PRE-MYELOME, la gammopathie étant considérée alors comme un état précancéreux ; la gammopathie serait au cancer ce que l'adénome est à l'adénocarcinome.

Le concept de prémyélome a été originellement proposé par WALDENSTROM. Si la gammopathie représente un état de myélome latent, précoce ou "in situ", l'anomalie protéique précède de plusieurs mois à plusieurs années le développement de la maladie patente. MIGGLIORE et ALEXANIAN (40) rapportent le cas d'un cancer avec latence de 18 ans entre la détection de la gammopathie et le diagnostic de myélome. Car il ne faut pas oublier que certains myélomes ont une évolution lente, même en l'absence de tout traitement. Une paraprotéine considérée comme bénigne peut se révéler myéломateuse parfois 10 ans plus tard. MILLER et KORNGOLD (41) citent NORGAARD qui, au bout de 6, 10, 13, 15 et 17 ans de surveillance chez 5 sujets porteurs d'une gammopathie, a vu apparaître chez chacun d'eux un myélome. OSSERMAN parle d'une période "présymptomatique" de 20 ans, comportant souvent une susceptibilité particulière aux affections intercurrentes.

HALLEN (25) ne constate aucune évolution myéломateuse chez 14 malades après 3 mois à 3 ans d'évolution, et aucun signe de myélome lors de 12 autopsies.

Françoise DANON et HUREZ (20), sur 26 cas suivis de 1 à 6 ans, ne constatent qu'une fois l'apparition d'un myélome. Dans 7 cas sur 40 suivis par SELIGMANN et DANON, le taux a augmenté sans apparition de myélome.

(3°) L'infection chronique pourrait, par une stimulation répétée, créer la dysglobulinémie et faire le lit de l'évolution néoplasique locale :

On sait en effet que la présence d'un foyer infectieux chronique (biliaire ou urinaire) a pu être rapproché du développement d'une gammopathie de caractère bénin, comme si des stimulations antigéniques répétées pouvaient entraîner une stimulation du système plasmocytaire, capable secondairement de s'individualiser sous la forme d'une prolifération clonale stable, responsable de la sécrétion d'une globuline d'hétérogénéité restreinte dont le caractère anticorps a pu exceptionnellement être démontré (53).

On sait par ailleurs que certains cancers, en particulier les cancers biliaires, se développent volontiers sur un terrain d'infection chronique, par exemple lithiasique : c'est le calculo-cancer de la vésicule.

On peut ainsi se demander si l'infection chronique ne peut pas, sur le plan général, expliquer la gammopathie, et sur le plan local faire le lit du cancer qui se trouve associé.

Il ne s'agit-là, bien sûr, que d'hypothèses. Elles ne sont d'ailleurs pas incompatibles, dans la mesure où il n'est pas certain qu'il y ait une explication uniciste de l'association gammopathie et cancer.

IV - LES CONSEQUENCES PRATIQUES SUR LE PLAN CLINIQUE DE L'ASSOCIATION D'UN CANCER ET D'UNE GAMMAPATHIE

On peut envisager ce problèmes dans deux conditions :

1°) La mise en évidence d'une gammapathie chez un sujet porteur d'un cancer.

Quelle attitude pratique adopter ?

Il nous semble que d'après l'étude que nous avons faite, on peut tirer les cinq notions suivantes :

- La mise en évidence d'une gammapathie doit faire envisager tout d'abord la possibilité d'un myélome ou d'un syndrome lymphoprolifératif, puisque l'on connaît la fréquence des cancers dans ce type même de désordre hématologique.

- L'attitude chirurgicale ou radiothérapique vis-à-vis d'un cancer ne doit pas être modifiée.

- Par contre, il nous semble qu'il faut être très prudent avant d'envisager une chimiothérapie, compte tenu de l'effet immunosuppresseur d'une telle thérapeutique et alors même que la présence d'une gammapathie associée suggère déjà un terrain de déficit immunitaire.

- La gammapathie doit être surveillée c'est-à-dire qu'il faut au moins tous les six mois faire pratiquer une nouvelle électrophorèse, d'autant que l'on sait que certains de ces cas peuvent correspondre à un pré-myélome ou un myélome à marche lente, associé au cancer.

- La surveillance des malades doit être également très attentive, à la recherche ultérieure d'un autre cancer si le premier cancer a pu faire l'objet d'une thérapeutique d'éradication.

2°) Chez un sujet porteur d'une gammapathie qui apparaît cliniquement isolée.

Quelle attitude pratique peut-on dégager de notre étude ?

- La fréquence d'un certain type de cancer paraît assez nette, même si elle n'est pas tout à fait significative pour que l'on sache donner une grande valeur à des signes d'orientation même minimes pouvant faire suspecter un cancer en particulier un cancer prostatique ou recto-sigmoïdien. On peut même se demander si une telle recherche ne devrait pas être systématique même en l'absence de signe clinique. Notre étude ne nous permet pas de répondre sur ce point.

— CONCLUSIONS —

Nous rapportons 19 cas de gammopathies monoclonales associées à un cancer, en général épithélial. Ces dysglobulinémies ont les caractères des dysglobulinémies dites bénignes.

La fréquence de cette association est discutée d'après les données de la littérature.

Les cancers les plus fréquemment associés à une gammopathie touchent le rectum, le côlon sigmoïde, le rein et la prostate.

L'hypothèse d'un pré-myélome est envisagée. L'hypothèse est soulevée d'un trouble immunitaire acquis, tenant sous sa dépendance la gammopathie et le cancer qui seraient deux manifestations simultanées d'un même dérèglement. Le rôle de l'infection chronique dans la genèse de cette association est envisagé.

Vu, le Directeur de l'U.E.R.
GRANGE-BLANCHE

D. GERMAIN

Le Président de la Thèse :
J. PASQUIER

Vu et permis d'imprimer,
LYON, le 15 décembre 1975

Le Président de l'Université Claude-Bernard,
Pour le Président, le Premier Vice-Président,
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales,

R. TOURAINE

— BIBLIOGRAPHIE —

- 1 - ALBIN R.J., SOANES W.A., DANAHER J.
Immunohistologic studies of carcinoma of prostate. Antibodies to prostatic tissue.
Z. immun Forsch, 1972, 142, S, 432-438.

- 2 - ABRAMSON Neil, SHATTIL S.J.
M Component.
J. Am. Med. Ass., 1973, 233, 2, 156-159.

- 3 - ANDERSON E.T., VYE M.V.
Dysproteinemia of the myeloma type associated with a thymoma.
Ann. intern. med., 1967, 66, 141.

- 4 - AXELSSON U., BACHMANN R., HALLEN J.
Frequency of pathological proteins (M component) in 6995 sera from an adult population.
Acta Med. Scand., 1966, 179, 235-247.

- 5 - AXELSSON U., HALLEN J.
A population study on monoclonal gammopathy.
Acta Med. Scand., 1972, 191/1, 2, 111-113.

- 6 - BILSKI-PASQUIER G., ZITTOUN R., HOMBERG J.C.
Paraprotéinémies IgG et IgA non myélomateuses.
Sem. Hôp. Paris, 1968, 44e année, 3/1, 145-161.

- 7 - BOHRD M.C.
Plasmocytosis and cryoglobulinemia.
J. Am. Med. Ass., 1957, 64, 18-21.

- 8 - BOLTON P.M., KAUFMAN B.M., FORTT R.W., PATH M.R.C.
Colonic neoplasia and paraproteinemia. Report of a case.
Dis. Col. et Reet., 1973, 16, 1, 59-63.

- 9 - CAUSEY J.Q.
IgG paraproteinemia associated with bronchogenic carcinoma.
Arch. Intern. Med., 1967, 119, 407-410.
- 10 - CETINGIL A.I., OZEN M.A., SANDALCI O.M.
Mesothelioma associated with cryoglobulinemia. Report of a case.
Amer. J. Med., 1961, 31, 640-646.
- 11 - CHAPUIS P., PASQUIER J.
Les paraprotéines chez le sujet âgé.
Cah. Méd. Lyon., 1973, 49, 32, 3321-3324.
- 12 - CLAUVEL J.P.
Problèmes posés par la découverte d'une immunoglobuline pathologique IgG ou IgA en l'absence de maladie de Kahler.
Thèse Med. PARIS, 1968.
- 13 - COEUR Pierre
L'association cancer - leucémie lymphoïde chronique.
Thèse Méd. LYON, 1968, n° 141.
- 14 - COOKE K.B.
Essential paraproteinemia.
Proc. Roy. Soc. Med., 1969, 62, 777-778.
- 15 - CREYSSSEL R., CORDIER J.F.
Diagnostic biochimique et valeur sémiologique des immunoglobulines monoclonales sériques et urinaires.
Cah. Méd. Lyon., 1974, 50, 32, 2475-2480.
- 16 - CREYSSSEL R., FINE J.M., MOREL P.
Etude de quelques formes atypiques de dysprotéinémies.
Rev. Hemat., 1959, 14, 238-249.
- 17 - CREYSSSEL R., GIBAUD A., CORDIER J.F. et BOISSEL J.P.
The frequency distribution of heavy chain classes and light chain types of 1000 monoclonal immunoglobulines.
Biomed., 1955, n° 1, 22, 41-48.
- 18 - DANON F., CLAUVEL J.P., SELIGMANN M.
Les "paraprotéines" de type IgG et IgA en dehors de la maladie de Kahler.
Rev. Franç. Et. Clin. et Biol., 1967, 12, 681-701.
- 19 - DANON F., CLAUVEL J.P., SELIGMANN M.
Immunoglobulines monoclonales décelées en l'absence de myélome ou de macroglobulinémie de Waldenström. Evolution dans 54 observations.
Nouv. Rev. Franç. Hémat., 1971, t. II, n° 5, 677-688.

- 20 - DANON F., HUREZ D.
Paraprotéines latentes de type IgG et IgA.
Actualités Hématologiques, 1967, p. 45 (Masson).
- 21 - FAHEY J.L., POTTER M., GUTTER F.J., DUNN T.B.
Distinctive myeloma globuline associated with a new plasma cell neoplasm of strain C3H mice.
Blood, 1960, 15, 103-113.
- 22 - FRIZZERA S., MORGAN E.N., RAPPAPORT M.
Angio immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia.
Lancet, 1974, 1/78766, 1070-1073.
- 23 - GUICHARD A., CRYESSEL R., TOMMASI H., VAUZELLE J.L., DIDIER-LAURENT
Sur une deuxième observation de maladie de Kahler avec troubles cérébraux et dysglobulinémie.
Presse Médicale, 1963, 23.
- 24 - GUINAN P., BUSH I.M., SADOUGHI N., MALLICK K., ALBIN R.J.
Immunologic considerations of carcinoma of the prostate.
Immunology of Cancer.
Progr. Exp. Tumor Res., 1974, 19, 353-368.
- 25 - HALLEN J.
Discrete gammaglobulin (M) component in serum.
Acta. Med. Scand. (suppl.), 1966, 462.
- 26 - HAMMACK W.J.
Idiopathic paraproteinemia.
Clin. Res., 1965, 13, 274.
- 27 - HAMMACK W.J., BOLDING F.E., FROMMEYER W.B.
The dysgammaglobulinemic syndrome.
Ann. Intern. Med., 1959, 50, 288-299.
- 28 - HOBBS J.R.
Paraproteinemia (abridged).
Proc. Roy. Soc. Med., 1969, 62, 773-776.
- 29 - HOSLEY F.M.
M proteins, plasmocytosis and cancer.
Cancer, 1967, 20, 295.
- 30 - HUGUES J.T.
Carcinoma of the bronchus with Bence-Jones proteinuria.
Brit. Med. J., 1954, 1267.
- 31 - ISOBE T., OSSERMAN E.F.
Pathologic conditions associated with plasma cell dyscrasies :

a study of 806 cases.

Ann. N.Y. Acad. Sci., 1971, 190, 507-518.

32 - JALLUT O.

Réaction plasmocytaire ou myélome vrai dans un cas de mésothéliome pleural.

Schm. Med. Wschr., 184, 1110-1112.

33 - KAPPELER R., KREBS A., RIVA G.

Klinick der macroglobulinoemia Waldenström - Beschreibung von 21 fällen un übersicht der literatur.

Helv. Med. Acta, 1958, 25-54.

34 - LANIER P.F.

Sternal marrow patients with metastatic cancer.

Arch. Int. Med., 1949, 84, 891.

35 - LAPIE A.

Infection aiguë sévère et dysglobulinémie monoclonale isolée.

Thèse Med. Lyon., 1974, n° 333.

36 - LEUTENEGGER M., SEIGNON B., HOPENER C., LARDENNOIS B., RENARD A., CARON J.

Maladie de Waldenström et adéno-carcinome gastrique.

Ann. Med. Reims, 1971, 8, 285-288.

37 - LYNCH W.J., JOSKE R.A.

The occurence of abnormal serum proteins in patients with epithelial neoplasies.

J. Clin. Path., 1966, 19, 461.

38 - MARTIN H.

Bronchial karzinom und paraproteinemie.

Med. Klin., 1973, 1223-1228, vol. 68.

39 - MICHAUX J.L., HEREMANS J.F.

Thirty cases of monoclonal immunoglobulin disorders other than myeloma or macroglobulinemia.

Amer. J. of Med., 1969, 46, 562-579.

40 - MIGGLIORE P.J., ALEXANIAN R.

Monoclonal gammopathy in human neoplasia.

Cancer, 1968, 1127-1131.

41 - MILLER D.S., KORNGOLD L.

Monoclonal immunoglobulines in cancer.

Med. Clin. of North Amer., 1966, 50, 3.

42 - MOREL P.

Plasmocytes et pseudo-plasmocytes médullaires dans les néoplasmes.

Sang, 1949, 20, 602.

- 43 - NATHANS D., FAHEY J.L., POTTER M.
The formation of myeloma protein by a mouse plasma cell tumor.
J. Exp. Med., 1958, 121-130.
- 44 - NEWELL G.R., KREMENTZ E.T., ROBERTS J.D., KINNEAR B.K.
Multiple primary neoplasm in black compared to whites. Further
cancers in patients with Hodgkin's disease, leukemia and myeloma.
J. of Nat. Canc. Inst., 1974, 52, 3, 635-638.
- 45 - O.M.S.
Mortalité par tumeurs malignes, 1955-1965.
Genève, 1970.
- 46 - OSSERMAN E.F.
Natural history of multiple myeloma before radiological evidence
of disease.
Radiology, 1958, 71, 157-174.
- 47 - OSSERMAN E.F., TAKATSUKI K.
Plasma cell myeloma : gammaglobulin synthesis and structure.
Medecine, 1963, 42, 357.
- 48 - PASQUIER J., ROUSSET H.
Les dysglobulinémies des sujets âgés.
Lyon Méd., 1975, 233, 4, 397-409.
- 49 - PEAUD Pierre-Yves
Les hémopathies lymphocytaires chroniques (L.L.C.) avec compo-
sant monoclonal.
Thèse Méd. LYON, 1974, n° 273.
- 50 - PIERON R., JAGUEUX M., FERNET M., BOUSSER P., HOMBERG J.C.,
LESOBRE B., BROSSEL S.
Immunoglobuline pathologique IgG et endocardite verruqueuse au
cours d'un cancer du rein.
Sem. Hôp. Paris, 1973, 49, 13, 935-940.
- 51 - PILLERS E.M.K., MARKS J., MITCHELL J.S.
The bone marrow in malignant disease.
Brit. J. Cancer, 1956, 10, 4, 458.
- 52 - POTTER M.
Myeloma proteins (M component) with antibody like activity.
New Engl. J. Med., 1972, 284, 831-838.
- 53 - POTTER M., BOYCE C.R.
Induction of plasma cell neoplasia in strain BALB/c mice with
mineral oil adjuvants.
Nature (London), 1962, 193, 1086.

- 54 - REUTER H.J., FLOCKS P.H.
Cryosurgery in urology.
International symposium in Stuttgart 1973.
Georg thieme publishers Stuttgart, 1974, p. 3-24.
- 55 - RICHAUD C., OLMER M., SALVADORI J.M., DUCROS J.
Néphro-épithéliome du rein unique associé à des manifestations nerveuses avec paraprotéines IgM.
J. Urol. Néphrol., 1973, 79, 896-899.
- 56 - SANDBERG A.A., WOERNBERG D.L., CROSSWHITE L.M.
The relation of bone marrow plasmocytosis to serum proteins in cancer patients.
Cancer, 1959, 12, 651.
- 57 - SELIGMANN M., DANON F., HUREZ D.
Méthodes immunologiques de détection des "paraprotéines" sériques humaines.
Ann. Bio. Clin., 1963, 21, 67.
- 58 - SEPTEMBER B.A., VILLET W.T.
Monoclonal gammopathy associated with malignant mesothelioma : case report.
S.A. Med. J., 1972, 46, 545-549.
- 59 - SERRE H., SANY J., ROSENBERG F., BALDET P.
Dysglobulinémie monoclonale de type IgM avec manifestations articulaires et néoplasie.
Revue du Rhumatisme, 1974, 41, 10, 579-583.
- 60 - SHAHBROM E.
Multiple myeloma and coexistent carcinoma of the sigmoid colon. A review of the literature and report of four cases.
Amer. J. Clin. Path., 1963, 40, 67.
- 61 - STREIFF F., HUMBERT J.C., BERTRAND F., WATELET M. PAYSANT P.
Fréquence des gammopathies monoclonales isolées. Confrontation bioclinique à partir de 394 cas d'Ig pathologiques.
Nouv. Rev. Fr. Hémat., 1971, tome II, 636-641.
- 62 - TEE D.E.H., WATKINS J.
Catabolisme des gammaglobulines sériques chez un cancéreux et un volontaire normal.
Brit. Med. J., 1967, n° 5573, 210-212.
- 63 - TRUSCH D.C.
Neuropathy IgM paraproteinemia and autoantibodies in hypernephrome.
Brit. Med. J., 1970, 4, 5733-474.

- 64 - VIALET A., BENHAMOU J.P., FAUVERT R.
Manifestations paranéoplasiques des cancers primitifs du foie.
Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 1961, 6, 1087-1100.
- 65 - VON OBERDÖRFER A., SCHAUFFER K., LANSE H.J. et NEIS A.
Zur verteilung von Paraproteinenämien nach geschlecht und alter
der Patienten, Paraproteinen-Klassen, -subklassen und Leich-
ketten-typen.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem., 1973, 11, 51.
- 66 - WALDENSTROM J.
Abnormal protein in myeloma.
Advances in Intern. Med., 1952, 5, 398-440.
- 67 - WALDENSTROM J.
Studies on conditions associated with disturb gammaglobuline
formation.
Harvey lect., 1961, 56, 211-231.
- 68 - WALDENSTROM J.
Clinical diagnosis et biochemical fundings in marerial of 296
sera with M type marrow gammaglobulins.
Acta Med. Scandinavia, 1961, 367, 110-126.
- 69 - WALDENSTROM J.
The occurence of benign essential monoclonal (M type) non
macromolecular hyperglobulinemia and its differential diagnosis.
Acta Med. Scand., 1964, 176-345.
- 70 - WALDENSTROM J.
Benign monoclonalgammopathies in "multiple pyeloma and related
disorders".
Ed: Azar H.A. et Potter M. Pub. Harper and Row, Hayer Stown,
Md, 1973, 247-286.
- 71 - WALTER C., UDOJI M.D.
Gammopathy and carcinoma.
J.A.M.A., 1974, 230, 12.
- 72 - WEITZEL R.A.
Carcinoma coexistent with malignant disorders of plasma cells.
An autopsy survey.
Cancer, 1958, 11, 546.
- 73 - WILLIAMS R.C., BAILLY R.L., HOWE R.B.
Studies of "benign" serum M components.
Amer. J. Med. Sci., 1969, 257-275.

74 - YOUNG, VALENTINE H.

Transient paraproteins.

Proc. Roy. Soc. Med., 1969, 62, 778-780.

75 - ZAWADZKI Z.A., EDWARDS G.A.

Dysimmunoglobulinemia in the absence of clinical feature of multiple myeloma and macroglobulinemia.

Am. J. Med., 1967, 42, 67-88.

